

ХІНОННІ ТРИФЕНІЛФОСФОНІЄВІ СОЛІ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ АНТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ

А.В. Малішевська, асп.; В.В. Листван**, канд. хім. наук, доц.;*

*В.М. Листван**, канд. хім. наук,*

доц.; С.Є. Дейнека, проф.*

** Буковинська державна медична академія*

*** Житомирський державний педагогічний університет*

ВСТУП

Пошук нових високоефективних антибактеріальних і антисептичних речовин є актуальним [1]. У цьому плані нашу увагу привернули фосфонієві солі. В літературі [2,3] описана антибактеріальна активність окремих груп фосфонієвих солей. Серед дослідженої нами великої групи трифенілфосфонієвих солей підвищену активність виявили сполуки бензильного типу $[\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}_2\text{Ar}]\text{X}^-$. У попередніх публікаціях [4,5] наведені результати досліджень фосфонійгалогенідів цього типу, в яких Ar –нафтильні і заміщені нафтильні залишки. Деякі з них виявили помітну антибактеріальну дію. Продовженням обговорення результатів наших досліджень є дана стаття, в якій описано вплив на мікроорганізми трифенілфосфонієвих солей з хінонними циклами в молекулах.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Пошук антимікробних препаратів серед трифенілфосфонієвих солей та виявлення впливу фрагментів і груп, що містяться в молекулах фосфонійгалогенідів, на антибактеріальну дію цих сполук.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Трифенілфосфонійгалогеніди арилметильного (бензильного) типу, що містять хінонні цикли (1,4-нафтохінону або антрахінону), і їх дія на 6 типів мікроорганізмів.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ХІМІЧНА ЧАСТИНА

Фосфонієві солі похідних нафтохінону **1a-c** одержували взаємодією 3-R-2-бромометил-1,4-нафтохінону або відповідного 2-хлорометилнафтохінону з трифенілфосфіном за методиками, описаними в роботі [6]. Відповідні галогенометильні похідні отримували реакціями хлорометилування метилнафтохінону або бромовання метилнафтохінонів бромосукцинімідом.

2-Антрахінонілметил(трифеніл)фосфонійгалогеніди **2a-d** отримані нагріванням 3-R-2-бромометилантрахінонів з трифенілфосфіном у толуені протягом 2-3 год [7]. Солі випадають в осад з гарячого толуену в міру утворення. Це кристалічні сполуки, безбарвні або сіро-жовтого кольору, з високими температурами плавлення, не розчинні в неполярних і малополярних розчинниках (бензен, толуен, етилацетат), слаборозчинні у хлороформі, метиленхлориді, нижчих спиртах, диметилформаміді. При дії основ на сполуки **2a-d** утворюються яскраво забарвлені антрахінонілметиленфосфориани **3a-d**, що використовують для якісного визначення солей такого типу [7].

Якісна реакція на антрахіноніл- і нафтохінонілметилфосфоній галогеніди. До розчину фосфонієвої солі додають краплину водного розчину лугу або Na_2CO_3 , аміаку чи краплю триетиламіну. Нафтохінонні солі **1a-c** утворюють при цьому синьозабарвлений розчин, а похідні антрахінону **2a-d** – смарагдово-зелений (фосфориліди **3a-d**). Забарвлення краще проявляється і зберігається у двофазній системі. До розчину, що містить декілька міліграмів фосфонієвої солі в 0.5-1 мл CHCl_3 або CH_2Cl_2 , доливають водний розчин NaOH і збовтують. З'являється відповідне забарвлення, яке зберігається не менше 2-3 год.

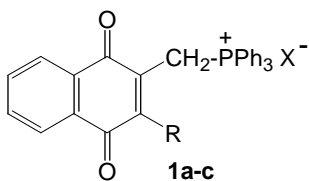
Експериментальна біологічна частина. Антимікробну активність дослідних речовин вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі [4].

У 96-лункові полістиролові планшети вносили по 0,05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (1 мл середовища містило 10^5 КУО; для *C. albicans* використовували розведення мікроорганізмів 1:100 у рідкому середовищі Сабуро). Платиновою корзинкою об'ємом 0,05 мл набирався матричний розчин дослідної речовини, концентрація якого дорівнювала 1000 мкг/мл, і вносився в першу лунку. В інші лунки першого ряду вносили наступні дослідні речовини таким же чином. Послідовно повертаючи корзинки, отримували розведення у всіх лунках від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент на інших планшетах з наступними тест-культурами мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37 °С, інкубували 24 год (для грибів – відповідно 28°С, 48 год).

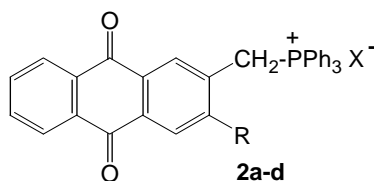
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Взаємодія галогенометилнафтохінонів з трифенілфосфіном дає солі **1a-c** – кристалічні, майже безбарвні сполуки. Вони хімічно споріднені з вітамінами групи К. Відомо, що природний вітамін К є похідною 1,4-нафтохінону, а 2-метилнафтохінон є його синтетичним замінником. Гідроксильними похідними нафтохінону є природні барвники юглон, лаусон, лапахол та низка інших фенольних сполук нафтохінонового ряду, що трапляються в рослинах.

Фосфонієві солі **2a-d** антрахінонового ряду при дії основ (триетиламін, розчини лугів та

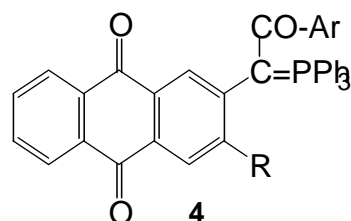
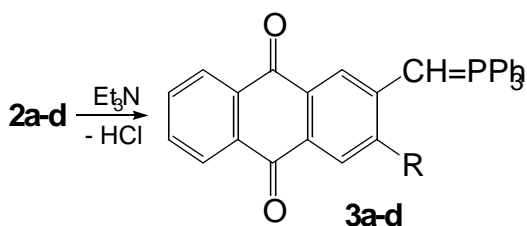


R, X = CH₃, Br (**1a**);
CH₃, Cl (**1b**); Br, Br (**1c**)



R, X = H, Br (**2a**); H, Cl (**2b**)
F, Br (**2c**); CH₃, Br (**2d**)

ін.) відщеплюють HBr і утворюють яскраво забарвлені (смарагдово-зелений колір) антрахінонілметилфосфориани **3a-d**, недостатньо стійкі для виділення і зберігання у вільному стані. У результаті ацилювання вони утворюють стійкі ацильовані фосфориліди **4** [8].



Деякі похідні антрахінону трапляються у природі, особливо сполуки фенольного характеру. Вони поширені у грибах, трапляються також у нижчих і вищих рослинах і комах (алізарин, емодин, хризофанова кислота та ін.) [9-11]. 2,4-Динітрофенілгідрозони деяких антрахінонів мають виразну антиракову дію [12].

Хінонні фосфонієві солі **1a-c** і **2a-d** виявили досить значну антибактеріальну активність (таблиця). Особливо це стосується таких тест-культур мікроорганізмів: *S.aureus* ATCC 25923, *B.subtilis* 8236 F-800, *E.faecalis* ATCC 29213 і меншою мірою *C.albicans* ATCC 885-653. Тільки на *E. coli* ATCC 25922 і *P. aureginosa* ATCC 27853 вони практично не діють або ж активні при значних концентраціях. Найвищу активність з описаних тут речовин виявила бромозаміщена нафтохінонна фосфонієва сіль **1c**. Взагалі солі з циклами

нафтохінону в окремих випадках дещо активніші, ніж солі антрахінонів. Порівняння солей з різними аніонами (**1a** і **1b**, **2a** і **2b**) не показало істотної різниці між ними, але все ж броміди виявилися в деяких випадках дещо активнішими, ніж відповідні хлориди.

Таблиця 1 - Мінімальні інгібуючі концентрації (мкг/мл) солей 1a-с і 2a-d, що затримують ріст мікроорганізмів

Номер сполуки	R	X	Молекулярна формула	Мікроорганізм					
				S.aureus ATCC 25923	E.coli ATCC 25922	E.faecalis ATCC 29213	P.aureginosa ATCC 27853	B.subtilis 8236 F-800	C.albicans ATCC 885-653
1a	CH ₃	Br	C ₃₀ H ₂₄ BrO ₂ P	3,9	>500	62.5	>500	15.6	250
1b	CH ₃	Cl	C ₃₀ H ₂₄ Cl O ₂ P	15,6	500	62.5	>500	31.2	250
1c	Br	Br	C ₂₉ H ₂₁ Br ₂ O ₂ P	0,015	>500	3.9	>500	0.244	>500
2a	H	Br	C ₃₃ H ₂₄ BrO ₂ P	7,8	500	31.2	500	15.6	125
2b	H	Cl	C ₃₃ H ₂₄ Cl O ₂ P	15,6	500	125	500	31.2	125
2c	F	Br	C ₃₃ H ₂₃ BrFO ₂ P	15,6	500	62.5	>500	3.9	125
2d	CH ₃	Br	C ₃₄ H ₂₆ BrO ₂ P	7,8	500	62,5	>500	3,9	125

Серед досліджених нами хінонних фосфонієвих солей виявлено сполуки з особливо високою антибактеріальною активністю, стосовно них готується окрема публікація.

ВИСНОВКИ

- 1 З метою розширення арсеналу потенційних біологічно активних речовин синтезовані нові хінонні трифенілфосфонієві солі.
 - 2 Досліджена дія трифенілфосфонієвих солей, що містять цикли нафтохінону і антрахінону на 6 тест-культур мікроорганізмів. Всі солі показали високу антимікробну активність стосовно S.aureus ATCC 25923, помірну - стосовно E.faecalis 29 213 і B.subtilis8236 F-800. Найвищу антимікробну активність проявляє бромозаміщена нафтохінонна фосфонієва сіль 1c.
 - 3 Встановлено, що антимікробна активність нових хінонних трифенілфосфонієвих солей залежить від хімічної структури.
- Пошук нових антимікробних засобів серед хінонних трифенілфосфонієвих солей залишається актуальним щодо подальшого їх дослідження як можливих високоефективних антисептичних речовин.

SUMMARY

The antimicrobial activity of phosphonium salts, that contain quinonic cycles (naphtoquinonic and anthraquinonic) have been investigated pertaining to 6 test cultures. All investigated salts was found to be substances with moderate and high antimicrobial activity some of them can be recommended as an efficient antimicrobial substances.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мороз В.М., Палій Г.К., Волянський Ю.Л. Досягнення та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських препаратів // Вісн. Вінницьк. нац. мед. ун-ту.- 2000.- Т.4, №2.- С.260-264.
2. Козьминых В.О., Шавкунова Г.А., Березина Е.С., и др. Оксалилметилфосфораны. Синтез и биологическая активность некоторых метилентрифенилфосфоранов и солей фосфония, имеющих ацильный фрагмент // Хим.-фарм. ж.- 1994.- Т.28, № 2.- С.31-35.
3. Ягодинец П.И., Скрипская О.В., Проданчук Н.Г. и др. Синтез и противомикробная активность фосфониевых и аммониевых производных кумаринов // Хим.-фарм. ж.- 1992.- Т.26, № 5.- С.59-61.
4. Малишевська А.В., Букачук О.М., Дейнека С.Є. Синтез та антимікробна активність нових нафталеновмісних четвертинних фосфонієвих сполук // Буковинський мед. вісник.- 2003.- № 3. - С. 123-127.
5. Дейнека С.Є., Малишевська А.В., Листван В.М., Листван В.В. Антимікробна дія нафтилметильних трифенілфосфонієвих солей //Буковинський медичний вісник.- 2003.- № 4. - С. 159-162.
6. Листван В.Н. Реакция галогенметилнафтохинонов с трифенилфосфином // Журн. общ. хим.- 1983.- Т.53, № 8.- С.1925-1926.
7. Листван В.Н., Стасюк А.П. Фосфорилиды в ряду хинонов. Производные антрахинона // Журн. общ. хим.- 1985.- Т.55, № 4.- С.756-762.
8. Листван В.Н., Стасюк А.П., Корнилов М.Ю., Комаров И.В. Ацилирование антрахинонилметилфосфоранов в двухфазной системе. Синтез арилэтинилантрахинонов // Журн. общ. хим.- 1990.- Т.60, № 4.- С.804-807.
9. Запорожцев М.Н. Основы биохимии фенольных соединений.- Москва: Высшая школа, 1974. - С.39.
10. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных.- Москва: Химия, 1983. - 296с.
11. Shi Y.J., Cameron M., Dolling U.H. et al. An Efficient Synthesis of a Doxorubicin-Peptide Conjugate // Synlett.- 2003.- N 5.- P.647-650.
12. Morgan R.L., Thangaraj K., LeBlanc B. et al. Design, Synthesis and Anticancer Properties of 4,4'-Dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone and Analogues // J.Med.Chem.- 2003.- Vol.46, N 21.- P.4552-4563.

Надійшла до редакції 28 січня 2003 р.